

• 临床研究 •

脑蛋白水解物联合尿激酶治疗急性脑梗死的临床研究

祝善尧, 葛 伟, 张 欢

安徽医科大学附属巢湖医院 神经内科, 安徽 巢湖 238000

摘 要: **目的** 探讨脑蛋白水解物注射液联合尿激酶治疗急性脑梗死的临床疗效。**方法** 选取2015年1月—2017年8月在安徽医科大学附属巢湖医院治疗的急性脑梗死患者94例, 随机分为对照组(47例)和治疗组(47例)。对照组静脉滴注注射用尿激酶, 100万单位加入150 mL生理盐水, 30 min内滴完, 入院后1次; 治疗组在对照组的基础上静脉滴注注射用脑蛋白水解物, 10 mL加入250 mL生理盐水, 1次/d。两组均经过14 d治疗。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者NIHSS评分、SF-36量表评分、血清学指标和脑血流动力学指标。**结果** 治疗后, 对照组临床总有效率为80.85%, 显著低于治疗组的95.74%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组NIHSS评分明显降低、SF-36量表各项目评分明显升高, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组上述评分改善后水平明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、白细胞分化抗原40(CD40L)、氧化低密度脂蛋白和胱抑素C(CysC)均明显降低($P < 0.05$); 且治疗组上述血清学指标明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者平均血流量(Q_{mean})和平均血流速度(V_{mean})水平明显升高, 动态阻抗(DR)、脑血管特征性阻抗(ZCV)和脑血管外周阻力(R)水平明显降低, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组上述脑血流动力学指标水平显著优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 脑蛋白水解物联合尿激酶治疗急性脑梗死可有效降低机体炎症反应, 促进神经功能恢复, 改善脑血流动力学。

关键词: 注射用脑蛋白水解物; 注射用尿激酶; 急性脑梗死; 临床疗效; 基质金属蛋白酶-9; 氧化低密度脂蛋白; 平均血流量
中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)03-0469-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.005

Clinical study on cerebroprotein hydrolysate combined with urokinase in treatment of acute cerebral infarction

ZHU Shan-yao, GE Wei, ZHANG Huan

Department of Neurology, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu 238000, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of cerebroprotein hydrolysate combined with urokinase in treatment of acute cerebral infarction. **Methods** Patients (94 cases) with acute cerebral infarction in Chaohu Hospital of Anhui Medical University from January 2015 to August 2017 were randomly divided into control (47 cases) and treatment (47 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Urokinase for injection, one million unit added into normal saline 150 mL, and dripped off in 30 min, 1 time after admission. Patients in the treatment group were iv administered with Cerebroprotein Hydrolysate for injection on the basis of the control group, 10 mL added into normal saline 250 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the NIHSS scores, SF-36 scores, serological indexes and cerebral hemodynamic indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 80.85%, which was significantly lower than 95.74% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS scores in two groups were significantly decreased, but SF-36 scores were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the MMP-9, CD40L, oxygenized low density lipoprotein and CysC in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and these serological indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the Q_{mean} and V_{mean} levels in two groups were significantly increased, but DR, ZCV and

收稿日期: 2017-09-21

作者简介: 祝善尧(1973—), 男, 硕士, 研究方向是为神经内科。Tel: 13956625878 E-mail: zsydoc@126.com

R levels were significantly decreased, there were differences in the same group ($P < 0.05$), and the cerebral hemodynamic indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Cerebroprotein hydrolysate combined with urokinase in treatment of acute cerebral infarction can effectively reduce the inflammatory response, promote the recovery of neurological function and improve cerebral hemodynamics.

Key words: Cerebroprotein Hydrolysate for injection; Urokinase for injection; acute cerebral infarction; clinical efficacy; MMP-9; oxygenized low density lipoprotein; Qmean

急性脑梗死是神经科的常见病,具有较高的发病率、致残率和死亡率,目前临床多给予溶栓、抗血小板聚集、活血化瘀、降低颅内压等综合治疗,虽可有效缓解患者的临床症状,但依然有部分患者伴有神经功能缺损,给患者生活及工作带来严重影响^[1]。因此,如何提高临床疗效对改善患者神经功能和促进生活质量提高有着重要意义。尿激酶具有直接激活纤溶酶原转化为纤溶酶,导致纤维蛋白降解,并具有抑制血小板聚集等作用^[2]。脑蛋白水解物具有减少氧自由基生成、抑制血小板活化、增加脑组织对氧的利用及促进神经功能恢复等作用^[3]。因此,本研究采用脑蛋白水解物注射液联合尿激酶治疗急性脑梗死,获得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年1月—2017年8月在安徽医科大学附属巢湖医院进行治疗的94例急性脑梗死患者为研究对象,均符合急性脑梗死诊断标准^[4],且患者知情同意。其中男49例,女45例;年龄50~78岁,平均年龄(66.39 ± 2.74)岁;发病至入院时间为2~8 h,平均时间(4.36 ± 1.27) h。该研究取得医院伦理委员会批准。

排除标准:(1)发病时间均大于8 h;(2)伴有脑出血疾病者;(3)伴有凝血功能异常及血液疾病者;(4)入院前已用过抗凝剂、抗血小板药及纤溶剂治疗者;(5)伴有严重肝肾功能不全者;(6)对研究药物存在过敏者;(7)伴有精神疾病者;(8)未取得知情同意者。

1.2 药物

注射用尿激酶由南京南大药业有限责任公司生产,规格25万单位/支,产品批号22614012-2、22615005;注射用脑蛋白水解物由山西普德药业股份有限公司生产,规格60 mg/支,产品批号01140712、01150814。

1.3 分组及治疗方法

随机将94例患者分为对照组(47例)和治疗

组(47例),其中对照组男25例,女22例;年龄50~76岁,平均年龄(66.31 ± 2.72)岁;发病至入院时间为2~8 h,平均时间(4.32 ± 1.21) h。治疗组男24例,女23例;年龄50~78岁,平均年龄(66.43 ± 2.79)岁;发病至入院时间为2~7 h,平均时间(4.44 ± 1.32) h。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予抗血小板聚集、活血化瘀、降低颅内压等综合治疗。对照组静脉滴注注射用尿激酶,100万单位加入150 mL生理盐水,30 min内滴完,入院后1次。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用脑蛋白水解物,10 mL加入250 mL生理盐水,1次/d。两组均治疗14 d。

1.4 疗效评价标准^[5]

痊愈:治疗后相关临床症状消失,NIHSS评分降低 $\geq 90\%$;显效:治疗后相关临床症状明显好转, $45\% \leq \text{NIHSS}$ 评分较前降低 $< 90\%$;有效:治疗后相关临床症状较前有所好转, $18\% \leq \text{NIHSS}$ 评分较前降低 $< 45\%$;无效:治疗后相关临床症状较前没有好转甚至加重,NIHSS评分较前降低 $< 18\%$ 。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 采用NIHSS评分评价两组治疗前后神经功能情况^[6] 包含有意识、凝视、面瘫、语言、上肢肌力、手肌力、下肢肌力和步行能力8个项目,其中评分0~15分为轻型,16~30分为中型,31~45分为重型。

1.5.2 采用SF-36量表评分评价患者生活质量改善情况^[7] 包括生理功能、情感功能及社会功能3项,总分100分,得分越高生活质量越好。

1.5.3 血清学指标 采用ELISA测量基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、白细胞分化抗原40(CD40L)、氧化低密度脂蛋白水平,应用颗粒免疫透射比浊法测定胱抑素C(CysC)水平。

1.5.4 血流动力学指标 采用脑血管血流动力学分析仪测定平均血流量(Q_{mean})、平均血流速度(V_{mean})、

动态阻抗 (DR)、脑血管特征性阻抗 (ZCV) 和脑血管外周阻力 (R) 水平。

1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现药物相关的皮疹、胃肠道反应、出血等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用软件 SPSS 17.0 分析数据, 计数资料采用百分比表示, 运用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 21 例, 显效 15 例, 有效 2 例, 总有效率为 80.85%; 治疗组痊愈 28 例, 显效 12 例, 有效 5 例, 总有效率为 95.74%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 NIHSS 评分和 SF-36 量表评分比较

治疗后, 两组 NIHSS 评分明显降低, SF-36

量表各项目评分均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 NIHSS 评分和 SF-36 量表评分改善后水平明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 MMP-9、CD40L、氧化低密度脂蛋白和 CysC 均明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组上述血清学指标明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组脑血流动力学指标比较

治疗后, 两组患者 Q_{mean} 和 V_{mean} 水平明显升高, DR、ZCV 和 R 水平明显降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述脑血流动力学指标水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	21	15	2	9	80.85
治疗	47	28	12	5	2	95.74*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分和 SF-36 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on NIHSS scores and SF-36 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	NIHSS 评分	SF-36 量表		
				生理功能评分	情感功能评分	社会功能评分
对照	47	治疗前	17.35 \pm 2.81	43.31 \pm 9.36	54.56 \pm 8.66	60.28 \pm 7.61
		治疗后	8.94 \pm 1.17*	71.36 \pm 10.78*	74.38 \pm 9.87*	83.72 \pm 9.34*
治疗	47	治疗前	17.32 \pm 2.84	43.27 \pm 9.38	54.53 \pm 8.62	60.24 \pm 7.58
		治疗后	5.26 \pm 1.13* [▲]	87.25 \pm 10.72* [▲]	89.47 \pm 9.92* [▲]	94.63 \pm 9.37* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	MMP-9/(ng·mL ⁻¹)	CD40L/(ng·mL ⁻¹)	CysC/(mg·L ⁻¹)	氧化低密度脂蛋白/(μ g·L ⁻¹)
对照	47	治疗前	465.78 \pm 32.76	37.45 \pm 9.43	2.75 \pm 0.36	943.31 \pm 103.36
		治疗后	158.56 \pm 15.78*	16.46 \pm 1.35*	1.92 \pm 0.15*	372.84 \pm 48.38*
治疗	47	治疗前	465.75 \pm 32.73	37.48 \pm 9.47	2.72 \pm 0.34	943.25 \pm 103.32
		治疗后	73.54 \pm 15.63* [▲]	7.46 \pm 1.14* [▲]	1.01 \pm 0.13* [▲]	121.72 \pm 42.64* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组脑血流动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 47$)Table 4 Comparison on cerebral hemodynamic indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 47$)

组别	观察时间	$Q_{\text{mean}}/(\text{mL} \cdot \text{s}^{-1})$	$V_{\text{mean}}/(\text{cm} \cdot \text{s}^{-1})$	$\text{DR}/(\text{KPa} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-1})$	$\text{ZCV}/(\text{KPa} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-1})$	$\text{R}/(\text{KPa} \cdot \text{s} \cdot \text{m}^{-1})$
对照	治疗前	4.55 ± 0.26	10.48 ± 1.27	42.39 ± 9.44	19.52 ± 2.68	97.72 ± 12.31
	治疗后	$7.65 \pm 1.14^*$	$14.57 \pm 2.61^*$	$37.27 \pm 7.58^*$	$14.86 \pm 1.78^*$	$85.46 \pm 9.45^*$
治疗	治疗前	4.52 ± 0.24	10.46 ± 1.24	42.36 ± 9.48	19.47 ± 2.65	97.74 ± 12.28
	治疗后	$10.35 \pm 1.26^{*\Delta}$	$19.74 \pm 2.65^{*\Delta}$	$31.25 \pm 7.54^{*\Delta}$	$9.32 \pm 1.73^{*\Delta}$	$72.84 \pm 9.32^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: $^*P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $^{\Delta}P < 0.05$

$^*P < 0.05$ vs same group before treatment; $^{\Delta}P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应情况比较

两组在治疗期间均无皮疹、胃肠道反应、出血等不良反应发生。

3 讨论

脑梗死是临床上发病率很高的一种脑血管疾病,具有较高的致残率和致死率,如果得不到及时有效治疗极易引起残疾、偏瘫、语言障碍、认知障碍等情况发生,严重影响患者身心健康^[8]。目前治疗急性脑梗死的主要目的在于快速恢复脑血流供应,促进脑部血液循环改善,阻止病情进展^[9]。

尿激酶是从人尿液中分离出来的一种酶蛋白,可直接激活纤溶酶原转化为纤溶酶,静脉给药后,该药在循环系统中表现出相对非活性状态,一旦与纤维蛋白结合后,该药被激活,诱导纤溶酶原转化为纤溶酶,导致纤维蛋白降解,并可提高血管ADP酶活性和抑制血小板聚集,具有良好的溶栓及预防血栓作用^[2]。脑蛋白水解物能够减少 Ca^{2+} 内流,减少氧自由基生成,还可抑制血小板活化,减轻继发性炎症反应,以及增加脑组织对氧的利用和增加缺氧时腺苷三磷酸的生成^[3]。因此,本研究对急性脑梗死患者采用脑蛋白水解物注射液联合尿激酶静脉溶栓进行治疗,获得了满意的效果。

MMP-9具有降解细胞外基质的作用,可促进平滑肌细胞增殖,促进动脉血管受损部位释放炎症因子,进而加重脑组织损伤^[10]。CD40L为肿瘤坏死因子家族成员,CD40同其配体CD40L结合后可诱导炎症反射,是炎症瀑布的重要靶点,可调控多种炎症因子表达^[11]。氧化低密度脂蛋白是低密度脂蛋白氧化修饰的产物,当巨噬细胞吞噬后可产生大量泡沫细胞,致使脂质沉积,从而促进血管中血栓形成,诱发ACI^[12]。CysC能够调节半胱氨酸蛋白酶活性,通过对中性粒细胞的吞噬及趋化作用的影响来参与炎症反应^[13]。本研究中,治疗后两组血清MMP-9、CD40L、氧化低密度脂蛋白、CysC均显著降低,且

治疗组降低更明显($P < 0.05$)。说明脑蛋白水解物注射液联合尿激酶静脉溶栓治疗可有效降低ACI患者机体炎症反应。治疗后两组 Q_{mean} 、 V_{mean} 、DR、ZCV和R以及NIHSS评分和SF-36量表评分均明显改善,且治疗组比对照组改善更明显($P < 0.05$)。说明脑蛋白水解物注射液联合尿激酶静脉溶栓治疗可有效改善ACI脑血流状态。此外,治疗后,治疗组总有效率为95.74%,明显高于对80.85%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。说明脑蛋白水解物注射液联合尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死效果显著。

综上所述,脑蛋白水解物注射液联合尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死可有效降低机体炎症反应,促进神经功能恢复及提高患者生活质量,有利于脑血流动力学指标改善,具有良好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 余鸽鸽,魏立平.不同溶栓药物治疗急性脑梗死的临床研究及疗效分析[J].中国现代药物应用,2016,10(4):163-164.
- [2] 单学斌,张春玲,马秀红,等.尿激酶对急性脑梗塞患者血清中TNF- α 表达的影响[J].现代生物医学进展,2013,13(6):1118-1120.
- [3] 葛恒超.红花黄色素联合脑蛋白水解物治疗急性脑梗死疗效观察及对血液流变学的影响[J].中国基层医药,2013,20(23):3571-3573.
- [4] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南编写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J].中国医学前沿杂志:电子版,2010,2(4):50-59,69.
- [6] 全国第四届脑血管病学术会议.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- [7] 高利,王宁群,李宁,等.不同证型脑梗死患者

- SF-36 生存质量的比较研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(4): 268-270.
- [8] 张 鑫, 谢道俊, 鲍远程. 急性脑梗死治疗进展 [J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(12): 1124-1126.
- [9] 张秋月. 急性脑梗死治疗的研究进展 [J]. 数理医药学杂志, 2015, 28(5): 742-744.
- [10] 黄 颖, 苏志强, 赵 宇, 等. 急性脑梗死患者血清白细胞介素-18 和基质金属蛋白酶-9 水平及其临床意义 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2012, 29(7): 642-645.
- [11] 陈 然, 张 骏, 袁胜山, 等. 急性脑梗死患者血清可溶性 CD40L 与 C-反应蛋白含量的改变及其意义 [J]. 临床神经病学杂志, 2009, 22(5): 344-346.
- [12] 马志远, 陈 艳, 陈庞何, 等. 急性脑梗死患者氧化低密度脂蛋白、hs-CRP、Hcy、D-二聚体水平及其临床意义 [J]. 内科, 2017, 12(2): 171-173.
- [13] 张 蓉. 急性脑梗死患者血浆胱抑素 C、同型半胱氨酸水平与颈动脉粥样硬化的相关性分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(10): 28-30.